

Sindroma Fragile-X

Dedeh Supantini Jahja

*Bag. / SMF Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran,
Universitas Kristen Maranatha*

Ringkasan

Retardasi mental (RM) merupakan masalah yang belum terpecahkan sampai saat ini. Retardasi mental ringan dan RM sedang berhubungan dengan etiologi yang sangat kompleks, melibatkan faktor genetik dan faktor lingkungan. (Hamel B,2002)

Sudah sejak lama diketahui bahwa RM lebih banyak terjadi pada laki-laki. Pada awal tahun tujuh puluhan dibuat suatu hipotesis bahwa hal tersebut berhubungan dengan mutasi pada gen terikat kromosom X dan hipotesis ini merupakan satu-satunya penjelasan yang dapat diterima sampai saat ini. Prevalensi Retardasi Mental terangkai kromosom X (RMX; X-linked Mental Retardation) diperkirakan sekitar 1,8/1000 RM pada pria dan frekuensi karier adalah sekitar 2,4/1000 wanita.

RMX dibagi dalam 2 kelompok besar yaitu : RMX sebagai Sindromik (RM disertai kelainan lain fenotipik yang khas seperti gambaran dismorfik, gejala neuromuscular) dan RMX nonspesifik (hanya RM saja). Dalam kelompok RMX sindromik termasuk : Sindroma fragile X, sindroma Coffin-Lowry dan Sindroma Rett.

RMX yang paling sering dijumpai adalah sindroma Fragile-X (FRAXA). Sindroma ini menempati tempat kedua setelah sindroma Down sebagai penyebab RM yang disebabkan faktor genetik. Sekitar 30% penderita sindroma ini menunjukkan gejala **autisme**, dan sebagian kecil lainnya disertai kelainan perilaku berupa sindroma hiperaktivitas. (Gillberg,1995; Menkes,2000)

Sindroma Fragile-X (Fraxa)

Bentuk tersering RMX tipe sindromik adalah sindroma Fragile-X (FRAXA). Sindroma ini pertama kali dilaporkan oleh Martin dan Bell (1943) yang menemukan adanya penderita RM dengan fenotipe yang khas: telinga besar dan menonjol, dagu dan dahi memanjang, dan disebut sebagai "Sindroma Martin & Bell". Pada tahun 1969, Luds dkk menemukan suatu lokasi rapuh (fragile) di daerah terminal lengan panjang dari kromosom

X (Xq27) pada penderita-penderita sindroma tersebut, sehingga disebut sebagai sindroma "Fragile-X". Pada tahun 1991 gen yang bertanggungjawab atas sindroma ini ditemukan oleh Verkerk dkk. (Menkes 2000, Sistermans 2002).

Definisi

Sindroma fragile X (FRAXA) merupakan penyebab disabilitas mental baik pada laki-laki maupun perempuan. Kela-

inan ini diturunkan secara terangkai-X (X-linked). (Turner, 1997) Berbeda dengan penyakit herediter lain yang diturunkan secara terangkai-X, dimana pria terkena penyakit sedangkan wanita hanya bertindak sebagai pembawa sifat (karier), sindroma fragile-X ini dapat mengenai laki-laki dan perempuan (jadi, perempuan dapat terkena penyakit ataupun sebagai karier).

Sindroma ini meliputi kombinasi kelainan fisik dan behaviour yang khas disertai adanya daerah fragile pada lengan panjang kromosom X. (Gillberg, 1995) Fragilitas tersebut merupakan akibat dari mutasi dari gen spesifik pada kromosom X. (Swaiman, 1999) Pada gambar di bawah ini dapat dilihat bentuk kromosom pada FRAXA.

Insidensi

Sindroma fragile X merupakan salah satu kelainan genetik yang tersering sebagai penyebab RM, dan menempati tempat kedua setelah sindroma Down. (Swaiman, 1999; Turner, 1997, Menkes 2000; Gillberg). Sindroma ini juga merupakan penyebab tersering RM familial dan kelainan perilaku (termasuk autism dan sindroma hiperaktivitas). (Gillberg, 1995).

Menurut suatu skrining terhadap individu dengan RM di suatu area, terdapat sekitar 0.5-1 sindroma fragile-X (dengan gambaran klinik dan abnormalitas kromosom yang sesuai) per 1000 populasi (Herbst & Miller, 1980; Hagerman, 1989). Turner mendapatkan angka kejadian pada laki-laki 1/4000 kelahiran sedangkan pada perempuan 1/8000 kelahiran. (Turner, 1997).

Di British Columbia angka kejadiannya sekitar 0.92/1000 laki-laki. Sekitar 9% laki-laki dengan IQ antara 35 dan 60



Gambar 1. Kromosom Fragile X
Dikutip dari Fenichel, 1997

dan tanpa kelainan neurologis ternyata mengalami sindroma ini. (Menkes,2000).

Pada perempuan, prevalensi abnormalitas kromosom adalah sekitar 1 per 500 (Reiss & Freund,1990). Sebagian besar laki-laki yang terkena cenderung mengalami kelainan sedang sampai berat (walaupun terdapat pula laki-laki sehat dengan kromosom abnormal), sedangkan sebagian besar wanita mengalami kelainan lebih ringan (walaupun sepertiganya mempunyai IQ di bawah 70). (Gillberg; Turner,1997)

"Rate" di mana terjadi mutasi genetik tampaknya lebih tinggi pada wanita dibandingkan dengan laki-laki. Tetapi, klinisnya berbeda (pada laki-laki simptomnya lebih berat) sehingga lebih banyak laki-laki yang didiagnosa sebagai penderita sindroma fragile X, sedangkan perempuan hanya sedikit yang teridentifikasi. (Gillberg,1995)

Di Indonesia, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sultana MH Faradzh dari Semarang, ditemukan sekitar 2% sindroma Fragile-X di antara seluruh anak laki-laki dengan gangguan perkembangan di Jawa Tengah, dan 2,5% di antara anak laki-laki dengan gangguan perkembangan di SLB-C di Kotamadya Semarang, Kabupaten

Purbalingga, dan Kabupaten Cilacap. (Faradzh,2002).

Patogenesis

Patogenesis ataupun dasar mekanisme genetik dari kelainan ini belum jelas diketahui. (Swaiman, 1999; Turner, 1997) Sindroma fragile X merupakan suatu keadaan unik dimana terjadi transmisi genetik MR secara terikat kromosom X (X linked), sehingga laki-laki yang terkena mengalami fragilitas pada bagian distal kromosom X.

Fragilitas ini tampak dengan frekuensi tinggi bila sel dikultur pada media dengan defisiensi timidin, dan frekuensinya bertambah bila pada media tersebut ditambahkan 5-fluorodeoksiuridin yang merupakan suatu timidilat sintetase inhibitor. (Swaiman,1999).

Sindroma fragile X memperlihatkan pola hereditas X linked, dimana tidak pernah terjadi transmisi dari laki-laki ke laki-laki. Tetapi berlainan dengan penyakit lain yang diturunkan secara X linked resesif, pada sindroma ini baik laki-laki maupun wanita dapat mengalami kelainan klinik. Juga terdapat pola transmisi yang tidak biasa bila diobservasi pada suatu keluarga besar, di mana gen ini akan ditransmisikan dari la-

ki-laki asimtomatik kepada anak perempuannya yang asimtomatik, dan kemudian pada generasi ketiga baru timbul gejala. Pola ini tidak sesuai untuk kelainan X linked, dimana biasanya fenotip akan manifest pada laki-laki yang membawa gen mutan. Pola ini dikenal sebagai "Sherman paradox". (Swaiman, 1999).

Dasar dari Sherman paradox dan fragilitas kromosom X telah menjadi jelas sejak gen penyebab sindroma fragile X berhasil diklon. Gen ini adalah FMR-1 (fragile X mental retardation-1) yang diekspresikan dengan level yang tinggi pada neuron. Gen FMR-1 terletak pada regio promoter (pada regio 5' UTRs) di mana triplet basa "CGG" berulang beberapa kali (antara 5 sampai 50 kali pada populasi umum). Pengulangan dalam range yang normal tidak mempunyai pengaruh terhadap ekspresi FMR-1 ataupun efek fenotipik. Pengulangan ini lambat laun bertambah dalam beberapa generasi dan secara progresif menjadi tidak stabil, mungkin oleh karena adanya slippage (duplikasi inakurat yang timbul pada pengulangan identik yang terlalu banyak). Jadi transisi dari alel natural menjadi alel mutan terjadi melalui tahap intermediate yang disebut premutasi.

Pada keadaan premutasi, jumlah pengulangan ini meningkat sebanyak 50-200 pengulangan. Hal ini terjadi pada wanita pembawa sifat atau laki-laki yang asimtomatik ("Normal Transmitting Male" = NTM). Elongasi dari > 50 pengulangan dapat secara mendadak mengalami ekspansi menjadi ≥ 200 dalam satu generasi. Perubahan besar atau mutasi penuh ini akan menghentikan promoter dan menghentikan produksi gen. Pada individu dengan mutasi penuh, tampak daerah yang fragil pada daerah Xq27.3. Individu dengan pengulangan masif triplet CGG sampai > 200 kali disertai penekanan ekspresi gen FMR-1 ini jika laki-laki akan menderita RM, sedangkan wanita dapat bersifat sebagai pembawa sifat ataupun menderita RM dengan derajat lebih ringan.

Sherman paradox dapat dijelaskan dengan mekanisme transisi dari melalui premutasi tadi. Alel premutasi bersifat tidak stabil dan dapat mengalami ekspansi menjadi mutasi penuh pada generasi berikutnya, di mana ekspansi menjadi mutasi penuh ini tidak terjadi pada laki-laki. Jadi Sherman paradox dijelaskan dengan adanya premutasi pada laki-laki asimtomatik yang meneruskannya ke-

pada anak-anak perempuannya, yang kemudian menurunkan mutasi penuh kepada beberapa individu dari keturunannya. (Swaiman,1999).

Walaupun mutasi gen FMR-1 diketahui berhubungan dengan kelainan neurobehavioral spesifik, tetapi fungsi dari produk gen tersebut yaitu FMRP (FMR Protein) belum jelas diketahui. Dikatakan bahwa FMRP terdapat dalam jumlah banyak pada neuron dari otak mamalia normal, sehingga diduga berperan penting dalam perkembangan dan fungsi otak. (Abrams, 1999) Beberapa penelitian menunjukkan bahwa FMRP berhubungan dengan jumlah dan panjang dendrit neuron hipokampus. Binatang dengan FMRP yang jumlahnya sedikit ternyata neuron hipokampusnya memiliki hubungan sinaptik yang lebih sedikit daripada kontrol. (Braun, 2000).

Walaupun ekspansi CGG merupakan basis sindroma fragile X pada sebagian besar individu, Albright et al 1994; De Graaff et al 1996; Mannermaa et al 1996 menyatakan ada jenis mutasi lain yang dapat terjadi walaupun jarang, yaitu delesi gen FMR-1. (Mannermaa,1996; Swaiman, 1999)

Gambaran Klinik.

Gambaran klinis yang tipikal dari sindroma fragile X adalah retardasi mental. "Developmental milestone" terlambat, termasuk motorik kasar dan bahasa. Skor IQ pada laki-laki yang terkena biasanya kurang dari 70. Selain itu terdapat kelainan behaviour yang dapat mirip/berupa autism atau Attention Deficit Disorder (ADD), dan kelainan somatik. (Swaiman, 1999). Sebagian penderita sindroma fragile-X tidak memperlihatkan abnormalitas fisik yang nyata, terutama pada masa kanak-kanak dini. (Gillberg, 1995).

Kelainan somatik tipikal pada laki-laki dengan sindroma fragile X adalah berupa wajah yang panjang dengan telinga yang besar dan "floopy", serta dagu dan dahi yang menonjol, bibir bawah yang menonjol. (Lihat gambar 2). Terdapat pula makroorkidism tanpa adanya bukti disfungsi endokrin. Makroorkidism dan gambaran fisik lainnya sulit dikenali pada anak laki-laki pre-pubertas. Berat lahir biasanya normal, tetapi lingkar kepala dan tingginya cenderung diatas rata-rata. Sekitar 10% pasien memiliki lingkar kepala melebihi persentil 97 dan sindroma ini merupakan penyebab tersering gigantisme serebral.(Gillberg,1995; Menkes,

2000; Swaiman, 1999). Sekitar 20% laki-laki dengan kromosom fragile-X adalah asimtomatik, dan 30% karier wanita mengalami kelainan ringan. Laki-laki asimtomatik dapat menurunkan kromosom abnormal kepada anak wanitanya, yang biasanya juga asimtomatik. Anak dari wanita tersebut, baik laki-laki maupun wanita, dapat simptomatik. (Fenichel, 1997).

Wanita dengan mutasi penuh fragile X dapat pula memperlihatkan gangguan kognisi. Frekuensi gangguan kognisi pada wanita dengan mutasi penuh adalah sekitar 50%. Hal ini mungkin disebabkan fenomena inaktivasi kromosom X. Bila kromosom X yang mengandung mutasi fragile X mengalami inaktivasi, maka efek fenotipnya dapat berkurang atau bahkan hilang sama sekali. (Swaiman, 1999).

Kelainan neurologis pada sindroma ini berupa gangguan perkembangan bahasa dan hiperaktivitas; gangguan perkembangan motorik tampak pada 20% laki-laki. Bangkitan epilepsi terdapat pada 25-40% laki-laki. Bangkitan dapat berupa motorik major atau bangkitan parsial kompleks dan biasanya memberi respons baik terhadap obat antiepilepsi. Gejala neuro-

logis ini tidak berhubungan dengan derajat RM.

Fenotipe perilaku yang khas pada sindroma ini adalah autisme. Penderita sindroma ini sering menampilkan kurangnya kontak mata, "tactile defensiveness", beberapa perilaku repetitive yang stereotipi disertai gangguan sosialisasi.

Hampir semua laki-laki FRAXA memperlihatkan perilaku autistik, tetapi hanya sebagian yang memenuhi semua kriteria diagnostik autisme, baik disertai RM maupun tidak disertai RM. Gangguan perilaku lain yang sering tampak adalah sindroma hiperaktivitas, dengan ataupun tanpa autisme. Tes profil kognitif pada sindroma fragile X memperlihatkan hasil yang hampir serupa dengan hasil tes pada kasus-kasus "high-functioning autism". (Gillberg, 1995).

Gangguan perilaku yang sama dijumpai pada wanita pembawa sifat, tetapi dengan derajat yang lebih ringan. Sebagian kecil wanita FRAXA mengalami "full-blown autism" dengan fenotipe perilaku yang khas. (Gillberg, 1995).

Gambaran klinis lainnya memperlihatkan adanya abnormalitas struktur elastin dan displasia jaringan elastin, yaitu berupa hiperekstensibilitas sendi jari, kaki datar, dilatasi arkus

aorta dan prolaps katup mitral. (Menkes, 2000).

Secara klinis, kita perlu mengenal ciri-ciri fenotipe yang merupakan prediktor adanya sindroma fragile X ini, yaitu: IQ kurang dari 70, riwayat keluarga yang sesuai untuk kelainan X-linked, wajah panjang, telinga besar, defisit atensi, perilaku autistik. Individu dengan sindroma fragile X sering dijumpai mempunyai anomali kromosom lainnya, sehingga test untuk menentukan fragile X perlu dilakukan bersamaan dengan analisis sitogenetik lainnya. (Swaiman, 1999)

Diagnosis.

Analisis kromosom memperlihatkan kelainan karakteristik dari kromosom X. Dengan berhasilnya identifikasi secara molekular defek gen pada sindroma fragile X, diagnosis dapat ditegakkan dengan lebih tepat. (Fenichel, 1997).

Gambaran fisik pada masa kanak-kanak dini sering tidak cukup jelas sehingga sulit untuk mengarahkan kita kepada dugaan sindroma fragile X. Karena itu, Gillberg dkk menyarankan untuk melakukan kultur kromosom pada anak-anak tersebut.



Gambar 2. Empat kakak-beradik dengan sindroma fragile X.
Dikutip dari Turner, 1997

Dengan kultur kromosom ini dapat diketahui kemungkinan adanya fragile X, dan bila hal ini ditemukan, perlu dilanjutkan dengan diagnosis molekular. Diagnosis sindroma fragile X ditegakkan bila kultur kromosom memperlihatkan adanya daerah "fragile" pada Xq 27.3 sebanyak 4% pada sel individu laki-laki atau 2% pada sel perempuan. (Gillberg, 1995; Swaiman, 1999).

Penemuan dasar molekular dari sindroma fragile-X membuka jalan untuk pengembangan tes diagnostik DNA. Setelah ditemukannya gen FMR1, ternyata bahwa dengan analisis kromosomal cukup banyak kasus dengan fragile X tidak terdiagnosis. (Gillberg, 1995; Swaiman, 1999) Karena itu perlu dilakukan analisis molekular. Saat ini, sebagian besar laboratorium menggunakan metode "Southern blot analysis". (Alliende, 1998; Swaiman, 1999). Sedangkan beberapa pusat genetika klinik melakukan pemeriksaan dengan PCR (Polymerase Chain Recation). Pemeriksaan sitogenetika perlu dilakukan bila (i). Analisis kromosomal memperlihatkan adanya abnormalitas berupa fragile X, dan (ii). Secara klinis seorang individu diduga kuat mengalami sindroma fragile X. (Gillberg, 1995).

Analisis molekular ini kini telah dapat dilakukan di Indonesia.

Penatalaksanaan.

Sampai saat ini tidak ada terapi spesifik untuk sindroma fragile X. (Gillberg, 1995). Individu dengan fragile X perlu menjalani pemeriksaan perkembangan dan membutuhkan stimulasi untuk memperbaiki tingkat perkembangan yang dapat dicapainya. (Swaiman, 1999).

Beberapa peneliti pernah menggunakan stimulan untuk mengatasi hiperaktivitas berlebihan dan dilaporkan memberikan hasil yang baik. (Gillberg, 1995).

Asam folat dosis tinggi (0,5–1,5mg/kg/b.p.d) digunakan oleh banyak peneliti, tetapi mekanisme kerja atau dimana peranannya belum diketahui secara pasti. (Gillberg, 1995) Dasar digunakannya asam folat adalah karena untuk melihat adanya lokasi fragile-X pada media kultur harus ditambahkan antagonis asam folat. (Fenichel, 1997). Penelitian yang telah dilakukan belum pernah melaporkan adanya perbaikan IQ, tetapi dikatakan bahwa terapi ini telah terbukti memperbaiki perilaku. Tampaknya asam folat mempunyai efek stimulan ringan yang

dapat memperbaiki kemampuan untuk berkonsentrasi dan mungkin mengurangi keadaan hiperkinetik. Beberapa laporan menyebutkan dugaan adanya efek menguntungkan dari asam folat terhadap gejala autistik, terutama bila diberikan pada usia prasekolah, tetapi pada beberapa kasus, bila diberikan setelah pubertas tidak ada efeknya atau malah mempunyai sedikit efek negatif. (Gillberg, 1995).

Laki-laki dengan sindroma fragile X memerlukan bantuan khusus di sekolahnya, bekerja dengan pengawasan khusus dan biasanya jarang dapat hidup mandiri. Wanita yang terkena biasanya mempunyai kesulitan belajar yang lebih ringan.

Semua keluarga yang mempunyai anggota keluarga dengan sindroma ini harus menjalani konseling genetik. Diagnosis molekular dianjurkan dilakukan terhadap semua anggota keluarga derajat satu. Malah pada saat ini diagnosis molekular prenatalpun telah dapat dilakukan. (Gillberg, 1995; Swaiman, 1999).

Di New South Wales, Australia, dibuat suatu program konseling diagnosis dan genetika untuk sindroma fragile X. Selama periode 10 tahun, ternyata program ini berhasil menurunkan prevalensinya dari

2,5 menjadi 0,5 penderita laki-laki per 10.000 kelahiran. (Turner, 1997).

Daftar Pustaka

- Alliende MA, Urzua B, Valiente A, Cortes F, Curotto B, Rojas C. 1998. *Direct molecular analysis of FMR-1 gene mutation inpatients with fragile Xq syndrome and their families*. Dalam: Rev Med Chil, 12, 126:12, 1435-46. (Abstrak dari Medline).
- Braum K, Segal M. 2000. *FMRP Involvement in Formation of Synapses among Culture Hippocampal Neurons*. Dalam : Cerebral Cortex. Vol. 10:1045-1052. (Abstrak dari Medline).
- Faradz Sultana MH. 2002. *Fragile-X syndrome in Indonesian Family*. Seminar and Workshop on Fragile-X Mental Retardation, Autism and Related Disorders. 19-23 Januari.
- Fenichel G. M. 1997. *Clinical Pediatric Neurology. A Signs and Symptoms Approach*. 3rd edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto. Halaman 120-122.
- Gillberg C. 1995. *Clinical Child Neuropsychiatry*. Cambridge University Press. Halaman 203-208.
- Mannermaa A. et al. 1999. *Deletion in the FMR1 gene in a fragile X male*. Dalam : Am J Med Gen Vol.64, halaman 293-295. (Abstrak dari website : Wiley InterScience)
- Menkes J. H. 1990. *Textbook of Child Neurology*. 4th edition. Lea & Febiger. Philadelphia. London. Halaman : 198 -201.
- Swaiman K. F., Ashwal S. 1999. *Pediatric Neurology. Principles & Practice*. 3rd edition. Mosby, Inc. Halaman 370 - 372.
- Turner G., Robinson H.I, Wake S., Laing S., Partington M. 1997. *Case Finding for the Fragile X syndrome*

and its consequences. BMJ; 315: 1223-1226.

Weisman Shomer P, Cohen E, Fry M. 2000.
Interruption of the fragile X syndrome expanded sequence d(CGG)(n) by interspersed d(AGG) trinucleotides diminishes the formation and

stability of d(CGG)(n) tetrahelical structures. Dalam : Nucleic Acids Res, 28: 7, 1535-41. (Abstrak dari Highwire Stanford edu.)

